

Aus der Med. Universitäts-Poliklinik zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. J. Strasburger.)

Experimentelle Studien über das Blutammoniak am Menschen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

in der gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität zu Frankfurt a. M.

vorgelegt von

Kurt Schwerin

aus Berlin

im November 1926.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Frankfurt a. M.

Referent: Herr Prof. Dr. J. Strasburger.
Dekan: Herr Prof. Dr. B. Fischer-Wasels.

Während die wichtige Rolle, die dem Harnammoniak in Fällen endo- und exogener Azidose als physiologischem Neutralitätsregulator zukommt, durch die Arbeiten Hasselbachs erwiesen ist, der die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der aktuellen Reaktion des Harns und dem prozentualen Ammoniakanteil des Stickstoff-Stoffwechsels aufzeigte, sind sowohl Ursprung des Blutammoniak, seine Beziehungen zum Harnammoniak als auch seine Rolle im intermediären Stoffwechsel noch gänzlich ungeklärt. Nach der Theorie von Nencki und Schmiedeberg, die sich auf die Untersuchung von Schröder über die synthetische Harnstoffbildung der Leber stützt, setzt der Abbau aller Aminosäuren, mit Ausnahme des Arginins, mit der Abspaltung der NH_2 Gruppe ein, die durch Hydrolyse, Reduktion oder Oxydation entfernt werden kann. Bei allen drei Arten der Desaminierung entsteht dabei Ammoniak, welches sich mit Kohlensäure zu kohlensaurem Ammon und über die hypothetische Zwischenstufe des carbaminsauren Ammons zu Harnstoff umwandelt. Ein Teil des NH_3 sollte dieser Synthese entgehen und im Blute nachweisbar sein. Auch die Hofmeistersche Theorie der Harnstoffsynthese, wobei nach vorangegangener Desaminierung durch Oxydation von NH_3 die NH_2 Gruppe entsteht, die in statu nascenti mit dem, dem gleichen Vorgang seiner Entstehung verdankenden, CO. NH_2 Rest zusammentritt, ist an die Anwesenheit von Ammoniak gebunden. Auf Grund dieser Theorien wurde von der Pawlow'schen Schule die Leber als Ursprungsstätte des im Blute bestimmbaren Ammoniaks angesehen; es wäre mithin zu erwarten gewesen, daß zwischen dem NH_3 des Blutes und dem Harn- NH_3 ein Zusammenhang bestünde, derart, daß letzteres als ausgeschiedener Teil des Blut NH_3 zu gelten hätte. Aber der Nachweis dieser Beziehung mußte infolge der großen Schwierigkeiten einer exacten Methodik der Blutammoniakbestimmung mißlingen, welche noch vor kurzem Ergebnisse zeitigte, die das Hundertfache und mehr des Normalwertes darstellen. Aufgabe dieser Arbeit ist es, mit möglichst einwandfreier Methodik den Ammoniakgehalt des menschlichen Blutes festzustellen und sein Verhalten unter experimentell-pathologischen Bedingungen zu untersuchen.

Methodologisches.

Die ersten Versuche einer Bestimmung des NH_3 im Blute und Geweben sind von Nencki und Zaleski unternommen worden, wobei unter Anwendung von Vakuumdestillation und Kalkmilch das NH_3 in n/10 Säure überdestilliert und titrimetrisch mit n/40 Na OH bestimmt wurde. Da jedoch nach Henriques und Christiansen ein Tropfen der Titrationsflüssigkeit einen Fehler von 0,20 mgr pro 100 ccm Blut bedingt, modifizierten Biedl und Winterberg diese Methodik, indem sie das Calciumhydroxyd durch das schwach alkalische Magnesiumoxyd ersetzten. Die Ergebnisse dieser Methodik, sind folgende (Nencki, Pawlow, Zaleski, Nencki und Pawlow, Salaskin, Salaskin und Zaleski): 1. Der NH_3 Gehalt des arteriellen Blutes ist sehr konstant. Mittlerer Wert bei Hunden 0,41 mgr $\%$, nach Hunger leichter Anstieg. 2. Das Pfortaderblut enthält 3—5 mal soviel NH_3 als das periphere Arterienblut.

Mit neuer Methodik (Sammeln des NH_3 in n/5 Säure, zurücktitrieren mit n/10 Na OH) bestimmte Medwedew das Blut- NH_3 bei normalen und thyreoidektomierten Hunden. Als Normalwert betrachtete er 0,56 mgr $\%$. Auch diese Methodik leidet an denselben Fehlerquellen wie die vorhergehende. Seine Beobachtung, daß im Blute normaler Tiere nebeneinander zwei Prozesse verlaufen, teils eine Abspaltung von NH_3 infolge eines Desamidierungsprozesses, teils eine Bindung von NH_3 infolge eines synthetischen Prozesses, ahnt die heutige Anschauung von der Existenz des präformierten NH_3 voraus.

Zu Werten, die um das Zehnfache niedriger waren, als die bisher gefundenen, gelangten 1912 Folin und Denis mit einer zeitlich abgekürzten Durchlüftungsmethode. Sie verarbeiteten 5—10 ccm Blut, wobei das NH_3 nach Alkalisierung der Lösung mit Kaliumoxalat und Natriumcarbonat 20 Minuten bei 0 Grad durch Luftstrom ausgetrieben, in verdünnter Säure aufgefangen und mit dem Nesslerischen Reagens kolorimetrisch bestimmt wurde. Die ausschließlich an Katzen geführten Versuche ergaben, daß das Blut des Dickdarms besonders NH_3 haltig ist, während im Dünndarm- und Milzblut nur Spuren davon vorhanden waren. Der hohe Gehalt des Dickdarmblutes ist nach Folin und Denis als Folge der Einwirkung bakterieller Zersetzungs Vorgänge anzusehen.

In den Bangschen Arbeiten über die Verteilung der Aminosäuren zwischen Blutkörperchen und Plasma finden sich auch einige wenige Angaben über Bestimmung des Blut-NH₃ beim Kaninchen. Abgesehen von der Beobachtung, daß das Kaninchen gegenüber Hund und Mensch eine exogene Säurevergiftung nicht mit vermehrtem NH₃ zu paralysieren vermag, sind seine Normalwerte für das Blut-NH₃ außerordentlich hoch (0,81—1,27). Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Bestimmungen am Blut sterbender Tiere gemacht wurden, welches, wie später gezeigt wird, sich durch einen weit über der Norm liegenden NH₃ Wert auszeichnet.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis des Blut-NH₃ stellen die Arbeiten von Henriques und Christiansen dar. Ihr Verfahren (Aethylalkoholfällung, Alkalisierung mit Natriumcarbonat, 3 stündliche Destillation) ergab deutlich den wichtigen Einfluß der Temperatur auf die Blut-NH₃ Werte, welche bei 30 Grad erheblich höher lagen als bei 0 und 16 Grad. Auch die Verteilung des NH₃ auf Blutkörperchen und Plasma wurde genauer bestimmt. Von dem ursprünglichen Normalwert von 0,3—0,5 mgr % kamen die Autoren in neueren Arbeiten zu der Anschauung, daß im Blut überhaupt kein präformiertes NH₃ enthalten sei, sondern das bestimmbare NH₃ von einer erst nach der Entnahme im Blut stattfindenden NH₃ Abspaltung herrühre (ebenso Fontéé und Yovannowitch, Russel).

Eine weitere Verfeinerung der Methodik brachten die Arbeiten von Nash und Benedikt. Verwandt wurden 5 ccm Blut, darauf Durchlüftung (10 Min.) und Nesslerisation. Eine nennenswerte NH₃ Abspaltung haben N. und B. nicht festgestellt, im übrigen stimmen ihre Werte mit denen von Folin und Denis ziemlich überein und sollen nach ihrer Ansicht nicht hinreichen, um die hohen Urin-NH₃ Werte zu erklären, es sei denn, daß man eine wesentlich stärkere Entfernung des NH₃ aus dem Blute durch die Nieren annehme als man nachweisen könne. Deshalb nehmen die Autoren auf Grund ihrer Versuche an nephrektomierten Hunden, wobei es zu keinem Anstieg des Blut-NH₃ kam, an, daß die Niere die Hauptstelle, wenn nicht den einzigen Ort, der NH₃ Bildung, und zwar aus Harnstoff, im Organismus darstelle. Ambard und Schmidt vermuten, daß intermediär freie NaOH auftritt und in der Niere unter NH₃ Abspaltung Harnstoff hydrolysiert. Der Befund von Nash

und Benedikt, daß das Nieren-Venenblut vielmehr NH_3 enthielte als das Blut der betreffenden Arterie, welches als Überschuß des in der Niere gebildeten NH_3 aufgefaßt wurde, gilt nach Parnas zunächst nur für das Blut des Hundes; weder bei der Ziege noch beim Kaninchen differiert der NH_3 Gehalt des arteriellen und venösen Nierenblutes (Loeb, Atchley und Benedikt).

Von grundlegender Bedeutung für die weitere Erforschung des Ammoniakstoffwechsels sind dann die Arbeiten von Parnas und Mitarbeitern geworden (1924—26), die mit einer neuen Methodik in kurzer Zeit eine wesentliche Klärung der Frage erbrachten, deren Beantwortung seit den ersten Versuchen der Nencki-Pawlowschen Schule versucht und nicht gelungen war. Das Prinzip der Parnasschen Methodik beruht auf Kombination der Vacuumdestillation und Durchlüftungsmethode, wodurch ermöglicht wird, daß das flüchtige NH_3 durch Wasserdampf in luftleeren Raum überdestilliert. Die Verbrennung geschieht im Apparat von Parnas und Wagner, die kolorimetrische Bestimmung durch Neßlerisation. Es fand sich, daß das Blut- NH_3 in vitro, sogleich nach seiner Entnahme, außerordentlich rasch anstieg. Dieser Anstieg ist sowohl von der Außentemperatur als auch von der Reaktion abhängig und zwar liegt das Optimum der NH_3 Entwicklung nicht bei der P des genuinen, sondern des entgasten

H

Blutes ($\text{P}_{\text{H}} 8,4$.) Nach 24 Stunden ist die Ammoniakent-

wicklung abgeschlossen und bei Vermeidung jeder bakteriellen Einwirkung nicht weiter beeinflussbar. Der Ammoniakendwert ist für die einzelne Gattung ein äußerst konstanter, doch für verschiedene Tierarten ebenso wie die Zeit, mit der er erreicht wird, durchaus verschieden. Hieraus allein schon erklärt sich die Differenz der Werte früherer Untersuchungen. Parnas fand weiter, daß das austreibbare NH_3 zu den Stickstoffverbindungen des enteweißten Blutes gehört, doch konnte eine Abspaltung weder vom Harnstoff noch von den Aminosäuren festgestellt werden. Die NH_3 Bildung erfolgt fast ausschließlich in den Erythrocyten, kaum nachweisbar ist sie im Plasma. Parnas und Taubenhaus zeigten ferner, daß im enteweißten Blut bei Zusatz von genuinem Blut eine beträchtliche NH_3 Abspaltung stattfindet.

Bei Gelegenheit eigener Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel der Leber bei der akuten und chronischen Alkoholintoxikation erwies es sich als notwendig, auch der Frage der Ammoniakentstehung und damit im Zusammenhang des Verhältnisses von Gewebs- und Blutammoniak näher zu treten.

Da zu Beginn der Untersuchungen ein Parnasscher Verbrennungsapparat nicht zur Verfügung stand, wurde zur Bestimmung des Blut-NH₃ der Apparat von Pincussen benutzt, mit dem bisher die Urin-Ammoniakbestimmungen ausgeführt worden waren, und zwar zunächst nach der von Pincussen gegebenen Vorschrift. Da sich jedoch bald zeigte, daß es sich mit dieser Methodik nicht ermöglichen ließ, zu annähernd gleichen Werten wie den von Parnas angegebenen zu gelangen, wurde die Versuchsanordnung folgendermaßen modifiziert.

Die Apparatur entspricht in allen Teilen den Angaben Pincussens (Beschreibung s. dort). Vor die Jenaer Gläser wurden zwecks Korrektur des Luft NH₃ Waschflaschen mit verdünnter Schwefelsäure geschaltet. Als ein Vorteil dieser Methode muß es bezeichnet werden, daß man durch Unterbringung mehrerer Aufnahmegläser im Wasserbad die Möglichkeit hat, gleichzeitig mehrere Untersuchungen durchzuführen, was für Kontroll- und Leerbestimmungen von Vorteil ist. Das Prinzip der Methode besteht in Alkalisierung eines alkoholischen Filtrates. Alkohol nimmt zwar freies NH₃ in genügender Menge auf, dagegen sind die im Blut vorkommenden Ammoniumsalze in Alkohol nahezu unlöslich. Es ist daher notwendig, diese zu zerlegen durch Zusatz geringer Mengen Alkali. Eine jodometrische Bestimmung ist nicht möglich, da die Jodbindung durch den Alkohol unberechenbare Fehler hervorruft. Ueberdestillieren mit Luftdurchsaugung unter gelinder Erwärmung, Auffangen in einer Normal-schwefelsäure mit nachfolgender titrimetischer Bestimmung. Völliges Freisetzen von NH₃ der zum Versuch benötigten Reagentien, absolut saubere Gläser, Filter, Pipetten sind Voraussetzung eines exakten Gelingens des Versuchs. Die Hauptaufgabe einer jeden Blut-NH₃-Bestimmung besteht in einer Fixation des aktuellen Wertes der Base. Es zeigte sich, daß auf 3 Grad C. abgekühlter absoluter Äthylalkohol diese Fähigkeit besitzt. Die Unterbrechung der unmittelbar nach der Entnahme einsetzenden Abspaltung wird hierbei auf die Ausfällung der Proteine zurückgeführt, da nach Parnas „im enteweißten Blut keine NH₃-Bildung statt hat, auch wenn die Lösung im Kontakt mit dem Niederschlag bleibt“. Zur Titration des aktuellen Wertes wurde n/500 Natronlauge des präformierten n/200 NaOH benutzt, das NH₃ in entsprechender H₂SO₄ aufgefangen. Vor jedem Versuch genaueste Einstellung der Titrationsflüssigkeit. Säuberung der Gläser erfolgte in schwach angesäuertem Aqua dest. Nach jedem 5. Versuch Reinigung der gesamten Apparatur durch ½stündiges Auskochen. Blut, das zur Bestimmung des präformierten NH₃ diente, wurde unter

aseptischen Kautelen in sterilen Gläsern entnommen, und unter Vermeidung bakterieller Einwirkung 24 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten. Im allgemeinen geschah die Blutentnahme morgens am nüchternen Patienten aus der ungestauten oder nur kurz angestauten Kubitalvene. Verarbeitet wurden fast stets 5 ccm Blut, kleinere Mengen ergaben nicht korrigierbare Fehler. Nachfolgend die Beschreibung eines Versuchs:

In ein steriles Reagensglas, in das man vorher 0,05 gr NH_3 freies Kaliumoxalat gebracht hat, läßt man ca. 11 ccm Blut aus steriler Kanüle hineinfließen und gibt davon mit trockner Vollpipette je 5 ccm in 2 kleine ca. 50 ccm fassende Bechergläser. In diese Bechergläser, welche sich in einer Schale mit Eiswasser befinden, hat man vorher je 20 ccm auf 3 Grad abgekühlten 95prozentigen Aethylalkohol eingefüllt und 1 Tropfen Normal-Natronlauge hinzugefügt. Man filtriert sorglich durch trockene Faltenfilter und verwendet 10 ccm des Filtrats; Blaubandfilter sind nicht erforderlich. Leicht rötliche Verfärbung des Filtrats durch Spuren mitgerissenen Blutfarbstoffs bedingen keine Fehlerquellen. Von dem Filtrat wurden unter Zufügung eines Tropfens Phenolphthalein 10 ccm in das große Jenaer Reagensglas des Apparates gebracht, der zu einem Drittel mit Wasser von 30 Grad angefüllt ist. Das Auffangegefäß wurde vorher mit einem ccm $n/500$ bzw. $n/200$ H_2SO_4 und 5 ccm Aqua bidest. beschickt, zum Filtrat 1 ccm 10prozentige NaOH sowie 3 Tropfen reinsten Paraffinöls gegeben, sodann sogleich die Destillation durch weiteres genau kontrollierbares Erwärmen von 30 auf 35 Grad Celsius und Absaugen mittelst kräftiger Wasserstrahlpumpe bewirkt. Die Destillationsdauer betrug 5—6 Minuten, darauf wurde mit entsprechender Lauge zurücktitriert (als Indikator dienten einige Tropfen einer einpromilligen Paranitrophenollösung), und die Ammoniakmenge in der angewandten Lösung errechnet.

Es wurde zunächst versucht mit dieser Methodik zu denselben Werten zu gelangen, wie sie von Parnas in seinen Arbeiten angegeben sind. Parnas hat hauptsächlich am Tierblut gearbeitet, nur wenige Zahlen beziehen sich auf das Blut des Menschen, überhaupt finden sich in zugänglicher Literatur nur spärliche Beiträge zur Blutammoniakfrage des Menschen, die mit neuerer Methode gewonnen wurden. Klisiecki hat jüngst den aktuellen NH_3 Gehalt an 44 gesunden Menschen bestimmt und als Mittelwert 0,026 mgr NH_3N pro 100 ccm Blut mit geringfügigen Schwankungen um diesen Wert gefunden. Von Adlersberg und Taubenhäus wurde das präformierte NH_3 bei Erkrankungen verschiedenster Geuesse bestimmt und in Beziehung zur HN_3 Ausscheidung, gemessen an der Ammoniakzahl:

$$\left(\text{A. Z.} = \text{Urin} \frac{\text{NH}_3\text{N}}{\text{N}} \times 100 \right)$$

zu bringen versucht. Die genannten Autoren bedienen sich bei ihren Untersuchungen der Parnasschen Methode. Über Blut NH_3 Werte, die mit der Methode nach Pincussen gewonnen wurden, liegen bis jetzt, soweit ersichtlich, keine Veröffentlichungen vor:

NH_3 Abspaltung Blut wird erst vor jeder Best. enteiweißt.

Anfangswerte 0,026 mgr $\%$ NH_3

	0°	18°	37°
nach $\frac{1}{2}$ Std.	0,134	0,238	0,466
1 "	0,280	0,510	0,681
3 "	0,681	0,899	1,224
6 "	0,841	1,423	1,694
24 "	1,318	1,715	2,038
48 "	2,020	2,068	2,068

NH_3 Abspaltung Blut wird sofort enteiweißt.

Anfangswert 0,026 mgr $\%$ NH_3

	18°	Nicht filtriert	Sofort filtriert
nach $\frac{1}{2}$ Std.		0,036	0,036
1 "		0,036	0,036
3 "		0,040	0,036
5 "		0,042	0,036
24 "		0,056	0,042

Entsprechend den Parnasschen Befunden kommt es im menschlichen Blut zu einer kontinuierlichen NH_3 Abspaltung, die mit abfallender Geschwindigkeit vor sich geht. Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs ist abgesehen von der H^+ -Ionenkonzentration (zunehmende Alkalität bedingt verzögerte NH_3 Bildung [Parnas]) von der Temperatur abhängig in dem Sinne, daß in der Wärme eine entsprechende Beschleunigung der Abspaltung eintritt. Im enteiweißten Blut hört dagegen jede NH_3 Bildung auf, auch wenn Blut und Alkohol miteinander in Berührung bleiben. Die NH_3 Bildung ist also an die kolloiden Bestandteile des Blutes gebunden. Während Rhode an eine Entstehung des NH_3 aus den Bluteiweißkörpern denkt, aus dessen kolloiden Komplexen es langsam freigemacht wird, wiesen Parnas und Taubenhaus nach, daß das präformierte NH_3 zu den Stickstoffverbindungen des enteiweißten Blutes gehört, aber weder vom Harnstoff noch von den Aminosäuren abgespalten wird.

Gehalt des menschlichen Blutes an aktuellem und präformiertem Ammoniak.

Es wurden sodann an 16 Normalfällen akt. und präf. NH_3 bestimmt und prinzipielle Übereinstimmung mit den Werten von Klisiecki und Adlersberg und Taubenhauß gefunden.

	Akt. NH_3	Präf. NH_3		Akt. NH_3	Präf. NH_3
1. S.	0,026	2,16	9. S.	0,024	2,22
2. K.	0,024	1,67	10. H.	0,036	1,97
3. W.	0,019	1,93	11. B.	0,032	1,89
4. H.	0,021	1,93	12. G.	0,022	1,82
5. K.	0,032	2,04	13. R.	0,026	1,95
6. S.	0,036	2,22	14. D.	0,022	2,06
7. W.	0,028	2,01	15. T.	0,028	1,90
8. D.	0,024	1,96	16. K.	0,032	1,86

Es zeigt sich, daß beide Werte beim gesunden Menschen nur geringfügige Schwankungen um ein Mittel von 0,025 bzw. 1,95 aufweisen.

Die gleichen Werte ergaben die Bestimmungen an weiteren 9 Patienten, die sich z. T. im Stadium der Rekonvaleszenz befanden teils an leichteren Erkrankungen litten.

1. F. abgel. Grippe	0,028	1,97	6. K. Neuritis	0,030	2,06
2. L. Ischias	0,031	1,82	7. Bronchitis	0,024	1,97
3. K. Lumbago	0,028	1,86	8. „	0,020	2,27
4. R. Lumbago	0,032	2,18	9. „	0,034	1,96
5. R. abgel. Grippe	0,028	1,96			

Es wurde weiterhin die Tageskurve beider Werte aufgestellt.

	Urin NH_3 auf 1000 cm^3	Akt. NH_3 mgr %	Präf. NH_3 mgr %
8hs	0,60 gr	0,03	1,8
10	0,63 gr	0,03	1,8
12	0,84 gr	0,03	1,8
4	0,42 gr	0,04	1,8
6	0,65 gr	0,03	1,7
8	0,57 gr	0,03	1,8

Während die Kurve der Urin NH_3 Ausscheidung entsprechend der H-Jonenkonzentration des Urins ständige Schwankungen aufweist, zeigen akt. und präf. NH_3 in der Tageskurve absolute Konstanz ihrer Werte. Bei einem Fall von exogener Acidose — es handelt sich um eine Coli-Pyelitis, deren Urin nach Meier — Beetz durch Phosphorsäure stark gesäuert wurde, mithin hohe kompensatorische NH_3 Urinwerte aufwies, blieben beide Werte im Verlauf der Tageskurve völlig unbeeinflußt; während offensichtlich dem

Blute ein Teil seiner alkalischen Valenzen entzogen wird, gelang es nicht, die Konzentration des akt. und präf. NH_3 zu verändern.

Die Theorie von Nash und Benedikt der Entstehung des NH_3 in der Niere und die Deutung des erhöhten Wertes in der Nierenvene als überschüssige Abgabe an das Blut verliert insofern durch den obigen Befund an Wahrscheinlichkeit, als es nicht vorstellbar ist, daß sowohl normale als auch extrem hohe NH_3 Produktion der Niere in beiden Fällen zu gleichen Blut NH_3 Werten führt.

Bei drei Gesunden wurden nach 1 und 2 Wochen Kontrolluntersuchungen angestellt mit dem Resultat, daß auch hierbei dieselbe erstaunliche Konstanz der Werte gefunden wurde, wie sie von Parnas für das Kaninchen beschrieben ist. Adlersberg und Taubenhaus hatten weiterhin versucht, den Einfluß der Muskelarbeit auf die Abspaltung von NH_3 zu erfassen. Sie fanden bei Übungen am Ergometer keine Erhöhung desselben. Dieser Befund konnte zunächst nicht erklärt werden, da man bei den beträchtlichen Mengen von Milchsäure, die durch die excessive Muskelarbeit gebildet werden, eine kompensatorische Hyperammonämie zu finden glaubte. Parnas wies jedoch darauf hin, daß „voraussichtlich alle Milchsäure, die im Muskel-, Nervensystem und Leber gebildet wird, sogleich am Entstehungsort oxydativ entfernt und auch die durch Blutglykolyse gebildete Milchsäure durch denselben Vorgang auf einem äußerst niedrigen Niveau gehalten wird.“ Bei der Nachprüfung dieser Versuche, die ebenfalls keine Beeinflussung der Werte durch Muskelarbeit ergaben, fiel auf, daß der Wert des akt. NH_3 anstieg, wenn das Blut aus länger gestauten Venen entnommen wurde. Diese Beobachtung wurde von uns weiter verfolgt und führte zu folgenden Befunden.

W. Neurasth.	ungestaut	gestaut: 5 Min	10 Min.
	0,026	0,066	0,284
B. Essent. Hypert.	0,031	0,078	0,196

In beiden Fällen, die als Beispiel für zahlreiche gleichsinnige Versuche anzusehen sind, kommt es bei länger dauernder venöser Stase zu einem Anstieg des akt. NH_3 Wertes in kurzer Zeit bis über das zehnfache des ursprünglichen Wertes. Als Ursache dieser Steigerung wurde die Anoxyämie, die Sauerstoffarmut der Gewebe und des Blutes angesehen, die nach den Parnasschen Befunden am Kaninchen

mit aller Sicherheit zur Anhäufung des Blut-NH₃ führt. Parnas fand im Tierversuch, daß während des Sterbens der Ammoniakgehalt des Blutes stark ansteigt und zwar in größerem Maße, als der NH₃ Bildung im Blut entsprechen könnte, was darauf hinwies, daß „während des Sterbens eine andere wahrscheinlich bedeutendere Quelle des NH₃ in Frage kommt oder daß es sich um die Stilllegung oder Behinderung einer Funktion handle, welche das im Organismus gebildete NH₃ zum Verschwinden bringt“. Es zeigte sich in entsprechenden Versuchen, daß im Verlauf der experimentellen Anoxyämie das Blut der Vena hepatica ein besonders hohen NH₃ Wert aufwies, sodaß angenommen wurde, daß die Ammoniak bildende Funktionen gegen Sauerstoffmangel besonders empfindlich sei, und somit indirekt eine Hyperammonämie des peripheren Blutes zustande käme. Aus den eigenen Versuchen geht hervor, daß die Ursache der anoxämischen Hyperammonämie nicht nur in einer Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung der Leber zu suchen ist, sondern daß eine verstärkte NH₃ Abspaltung im Blute auch dann eintritt, wenn dieses allein sauerstoffarm geworden ist. Die Einwirkung der Anoxämie konnte auch klinisch an 2 Fällen studiert werden. Bei dem ersteren (J) handelte es sich um einen Herzkranken im Stadium schwerster Dekompensation, Cyanose und Dyspnoe waren hochgradig. Der zweite Fall (G) betrifft einen Patienten mit großem Bronchialtumor, der infolge Kompression der oberen Hohlvene zu starkem Cedem der oberen Thoraxhälfte geführt hatte. Auch dieser Patient war ausgesprochen cyanotisch. Die NH₃ Werte beider Patienten waren folgende:

J.	akt. NH ₃	0,091	präf. NH ₃	1,16
G.		0,086		1,28 A. Z. 4,5

Neben den hohen akt. Werten fallen die deutlich erniedrigten Werte für das austreibbare NH₃ auf. Wenn man von der Annahme ausgeht, daß das präf. NH₃ eine Resultante aus NH₃ Bildung und Verbrauch darstellt, kann diese Erniedrigung ihres Wertes als Folge mangelhafter Nachlieferung aus den Geweben oder aber, was auf Grund der obigen Versuche und der hohen aktuellen Werte wahrscheinlicher ist, als Erschöpfung dieser Substanz selber aufgefaßt werden. Entgegen den Befunden von Adlersberg und Taubenhäus, die bei herabgesetztem präf. NH₃ — dieser Wert ist nach Ansicht der Autoren der Ammoniakmuttersubstanz

(A.M.S.) identisch) — erhöhte NH_3 Werte im Urin fanden, besteht in unserem zweiten daraufhin untersuchten Fall keine gesetzmäßige Beziehung zur NH_3 Ausscheidung im Harn.

Eine Steigerung des aktuellen Wertes, ein entsprechendes Absinken des präf. NH_3 Wertes ergaben auch Untersuchungen an Moribunden:

P.	0,26	0,87
T.	0,38	0,94 mgr %

Bei diesen, sowie bei den vorhergehenden zwei klinischen Fällen, ist die anoxänische Hxporammonämie als Folgezustand sowohl der Leberschädigung als auch der mehr oder weniger starken Sauerstoffarmut des Gesamtblutes und der Gewebe aufzufassen. Es möge hier noch der Versuche von Löffler gedacht werden, der an der isolierten Hundeleber durch Sauerstoffmangel eine schwere Schädigung der Harnstoffsynthese aus zugeführten Ammoniumsalzen herbeiführen konnte.

Lokalisation des NH_3 im Blute.

Schon Medwedew, Henriques und Christiansen hatten die Verteilung des NH_3 auf rote Blutkörperchen und Plasma studiert, jedoch hat erst Parnas auch hier endgültig am Kaninchenblut die genauen Werte, den Verlauf und die Höhe der Abspaltung festgelegt. Es zeigte sich, daß der überwiegende Anteil des NH_3 , sowie die stärkere und schnellere Abspaltung in den r. Bk.chen lokalisiert ist, während eine viel schwächere Ammoniakabspaltung im Plasma stattfindet. Beide Vorgänge verlaufen unabhängig voneinander und setzen sich additiv zum Gesamtwert zusammen.

In zahlreichen eigenen Versuchen wurde der entsprechende Vorgang am menschlichen normalen Blut studiert. Ein Teil des Oxalatblutes wurde sofort nach der Entnahme bestimmt, darauf der übrige 15 Min. zentrifugiert (3000 Touren pro Minute), der NH_3 Gehalt, der in dieser Zeit angestiegen war, von neuem, sowie der Gehalt der r. Bk.chen und des Plasmas anschließend untersucht.

	Akt. NH_3	NH_3 post 15 Min.	NH_3 d. r. Bk.chen	Plasma NH_3	Proz. Geh. d. Pl. NH_3
1.	0,026	0,094	0,08	0,01	10%
2.	0,022	0,082	0,07	0,01	12%
3.	0,031	0,120	0,09	0,02	16%
4.	0,026	0,090	0,08	—	—
5.	0,032	0,098	0,08	—	—

Es zeigt sich, daß im normalen menschlichen Blut das NH_3 zum überwiegenden Teil in den Erythrocyten lokalisiert ist, während es in Plasma gar nicht oder nur in Spuren nachgewiesen werden kann. Es ist mithin unwahrscheinlich, daß das Blut NH_3 aus dem Serum stammt, eher ist es als ein Produkt intracellulärer Enzymwirkung aufzufassen, in ähnlicher Weise, wie Bang die Anreicherung der roten Blutkörperchen mit Aminosäuren erklärt. Das Plasma NH_3 wäre demnach als Folge der Diffusion der Base aus den Formelementen des Blutes zu deuten.

Blutammoniak und perniziöse Anämie.

NH_3 Gehalt der roten Blutkörperchen und des Plasmas wurden aber nicht nur an Gesunden, sondern auch bei Erkrankungen verschiedenster Aetiologie untersucht, von der Vermutung ausgehend, in der Ammoniakanreicherung des Plasmas eine eventuelle Diffusionssteigerung als Ausdruck geschädigter Erythrocyten nachzuweisen, mit anderen Worten einen Indikator der Hämolyse zu gewinnen. Während bei sekundären hypochromen Anämien schwerster Art (blut. Ulcus ventr.) im frisch entnommenen Blut dieselben niedrigen Plasmawerte wie bei den Normalfällen festgestellt wurden, auch Carcinomanämien ergaben das gleiche Resultat, fand sich bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie (Biermer, Addison) bei absoluter Erhöhung des aktuellen und Erniedrigung des präformierten NH_3 eine deutliche Anreicherung des Plasma mit NH_3 in Stadien,¹ in denen jedes andere Zeichen eine Hämolyse vermißt wurde (fehlende Bilirubinämie, Uribilinogenurie, Polychromasie Vitalfärbung, sich der Norm näherndes Blutbild, kein Milztumor). In ihrer Arbeit über das Blut NH_3 teilen Adlersberg und Taubenhaus auch 2 Fälle von perniziöser Anämie mit. Sie finden stark erniedrigte A. M. S. (0,58 bzw. 0,7 mgr $\%$) bei gleichzeitig stark erhöhten Urinammoniakzahlen (A. Z. 8,1 bzw. 14,3). Sie führen die niedrigen Werte des austreibbaren NH_3 auf die Verminderung der Erythrocyten zurück und weisen besonders auf die vermehrte NH_3 Ausscheidung hin, die bei hochgradigen Anämien noch nicht beobachtet sei.

Hier seien zunächst unsere eigenen Fälle angeführt. (Siehe Tabelle I, Seite 15.)

Tabelle I.

Fall	Stadium der Erkrankung	Erythrozyten	Hämoglobin	Färbindex	Bilirubin im Serum	Vitalfärbung	akt. NH ₃ mgr ^o /o	NH ₃ n. 15 Min. zentrifug. mgr ^o /o	Blutkörperchen NH ₃ mgr ^o /o	Plasma NH ₃ mgr ^o /o	o/o des Plasma NH ₃	Präform, NH ₃ mgr ^o /o	AZ
Ad.	Volle Remission	4 400 000	80	0,9	0,3 mgr ^o /o	—	0,042	0,14	0,06	0,05	35 ^o /o	1,6	5,4
	" "	4 600 000	78	0,8	0,4 "	—	0,048	0,12	0,06	0,05	40 ^o /o	1,6	4,7
	" "	4 600 000	80	0,8	0,3 "	—	0,042	0,24	0,12	0,10	41 ^o /o	1,8	4,9
St.	Remission	4 200 000	84	1,0	0,4 "	—	0,046	0,18	0,07	0,08	44 ^o /o	1,8	4,1
	Beg. Recidiv	3 300 000	76	1,1	0,5 "	(+)	0,08	0,16	0,072	0,08	50 ^o /o	1,6	5,4
L.	Vollstadium	1 500 000	34	1,1	1,2 "	++	0,08	0,22	0,09	1,20	54 ^o /o	1,74	5,1
	" "	1 700 000	40	1,1	1,4 "	+++							4,8
	(Beg. Remission)	3 200 000	65	1,0	0,5 "	(+)							4,5

Tabelle II.

Fall	Alter	akt. NH ₃	präf. NH ₃	Blutzucker	Tagesmenge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure	Ges. N in gr pr. die	Ges. N in gr pr. die	Ges. NH ₃ in gr pr. die	AZ	Bemerkungen
C.	42 J.	0,034	1,96	+	1400	+	—	—	0,896	12,544	0,038	4,3	Leichter Altersdiabetes.
W.	50 J.	0,028	2,18	+	2500	+	(+)	—	0,476	11,900	0,044	9,43	Mittelschwerer Diabetes.
K.	30 J.	0,036	1,90	+	1500	+	+	(+)	0,540	8,400	0,1020	12,1	Mittelschwerer jugendl. Diabetes.
L.	29 J.	0,036	2,10	+	900	+	(+)	—	1,019	9,171	0,076	7,56	nach Hafertag
		0,036	2,26	Sp.	2300	+	++	++	0,526	12,098	0,125	23,7	Schwerer jugendl. Diab. Coma.
		0,038	2,26	+		+	++	++					60 Min. nach 100 E. H. Insulin intrav. Rest N: 32 mgr ^o /o
		0,036	2,08	+	1900	+	+	+	0,674	12,806	0,097	14,3	nach 8 Tagen

Die angegebenen Werte stellen nur teilweise eine Bestätigung der von Adlersberg und Taubenhaus gefundenen Zahlen dar. Aus Mangel an Material — es stand nur ein Vollstadium, eine Remission und ein beginnendes Recidiv zur Verfügung, — ist deshalb ein abschliessendes Urteil nicht zu fällen. Zunächst ist im Gegensatz zu Adlersberg und Taubenhaus die Ammoniakzahl bei den wiederholten Untersuchungen im Vollstadium der Erkrankung normal oder nur wenig erhöht, erreicht nie den von den Autoren beobachteten Wert von 14,3. Auch die mangelhafte Nahrungszufuhr, die in diesem Stadium möglich war, hat nicht zu einer Mehrausscheidung von NH_3 im Urin geführt. Ebenso konnte bei allerdings einmaliger Untersuchung nur ein geringes Absinken des Wertes der A.M.S. von der Norm festgestellt werden. Dagegen fand sich bei allen Fällen, ganz gleich ob es sich um eine Remission oder um ein voll ausgeprägtes Krankheitsbild mit allen Symptomen der excessiven Hämolyse handelte, eine starke NH_3 Anreicherung im Plasma bei gleichfalls erhöhten aktuellem NH_3 Gehalt. Wenn man nach Zadek die perniziöse Anämie als „eine spezifische Hämotoxikose mit durch die Vergiftung bedingter krankhafter Knochenmarksregeneration“ auffaßt, wird man geneigt sein, die NH_3 Plasmaanreicherung ursächlich in einer durch das unbekannte Toxin hervorgerufenen Schädigung der Erythrocyten zu suchen, die auch dann noch vorhanden zu sein scheint, wenn sie keine durch andere Methoden nachweisbare Erscheinungen mehr verursacht. Ungeklärt bleibt der erhöhte aktuelle NH_3 Gehalt, der allerdings erst bei ausgeprägterem Krankheitsbild in Erscheinung tritt. Ob die Erhöhung dieses Wertes im Zusammenhang mit den Befunden bei der Anoxämie als eine Folge der verstärkten Sauerstoffzehrung unreifer Zellen gedeutet werden kann, oder aber eine vermehrte NH_3 Abspaltung der Gewebe unter dem Einfluß des Toxins zu einer Anreicherung im Blute führt, muß unentschieden bleiben. In diesem Zusammenhang sei auch noch folgendes erwähnt. Györgi konnte in soeben veröffentlichten Versuchen nachweisen, daß Histidin auf die spontane autolytische NH_3 Abspaltung der Gewebe stark steigernd einwirkt, dagegen nicht seine Spaltungskomponenten Alanin und Imidazol. Da die Versuchsanordnung eine streng anaerobe war, konnte ein oxydativer Abbau des Histidins, dessen NH_3 abspaltende Wirkung auf den

Leberbrei von Edlbacher bestätigt wurde und eine Einwirkung unspezifischer Fermente angenommen werden, da auch andere Aminokomplexe eine ähnliche, jedoch schwächere Wirkung entfalteten. Bei vermehrter NH_3 Bildung könnten deshalb nach Györgi in vivo die Histidinvorräte des Organismus, abgesehen von anderen NH_3 bildenden Körpern, stark angegriffen werden. Das Histidin ist aber nach neuesten Untersuchungen ein für den normalen Ablauf des Zellstoffwechsels unbedingt notwendiger Körper, auf dessen äußere Zufuhr der Organismus angewiesen ist, da er ihn nicht selbst herzustellen vermag. (Rose u. Cox, citiert nach Györgi). In dem Eiweißanteil des Hämoglobins, dem Globin, ist das Histidin reichlich vorhanden, sodaß, da die Muttersubstanz des Blut NH_3 in den roten Blutkörperchen lokalisiert ist, eine im Zusammenhang mit hohen Ammoniakwerten eintretende Minderung des Histidinanteils des Hämoglobins zur Schädigung der Erythrocyten und Anämie führen könnte (Györgi).

Blut- NH_3 und Diabetes mellitus.

Die großen Schwierigkeiten, einen Zusammenhang zwischen Blut- und Urin NH_3 aufzuzeigen, werden ganz besonders deutlich bei der Betrachtung der Werte des diabetischen Krankheitsbildes. Während im Urin in schweren Fällen entsprechend der vermehrten Bildung von Ketonkörpern große Mengen von NH_3 zur Ausscheidung gelangen, war schon seit den Beobachtungen von Folin und Denis und Nash und Benedikt bekannt, daß es zu keiner wesentlichen Änderung der Blutammoniakwerte kam.

Es folgen zunächst eigene Beobachtungen an 4 Fällen (siehe Tabelle II, Seite 15).

Aus den angeführten Zahlen geht hervor, daß trotz Erhöhung der NH_3 Ausscheidung, je nach dem Grade der Ketonurie des betreffenden Krankheitsbildes (Coma diabeticum A.Z. : 23,7), in keinem der betreffenden Fälle bei den Blutwerten eine wenn auch nur geringgradige Abweichung von der Norm, als außerhalb der Fehlergrenze liegend, zu konstatieren ist. Auch Adlersberg und Taubenhäus hatten bei experimenteller Acidose durch Monoammoniumphosphat, das im Blut zu Ammoniumcarbonat und Mononatriumphosphat umgesetzt wird, nach oraler Darreichung keine Änderung in den Werten des präf. NH_3 ge-

funden, wohl aber nach plötzlicher Überschwemmung des Organismus durch intravenöse Zufuhr des Salzes; Sie folgern hieraus, daß bei der akuten Übersäuerung des Organismus ein Versagen der kompensatorisch beschleunigten Ausscheidung durch die Nieren eintritt. Gigon kommt in einer soeben erschienen kurzen Mitteilung bei der Untersuchung von 3 Diabetikern zu denselben Resultaten wie sie bei unseren Fällen gefunden wurden, beobachtete aber beim Kaninchen, nach Insulinierung, ein Ansteigen des akt. NH_3 Wertes in kurzer Zeit auf das 4 und 5 fache der Norm. Der Fall 4, der in schwer komatösem Zustand zur Behandlung gelangte, zeigte bei sofortiger Untersuchung durchaus normale Werte. Nachdem sogleich 100 Einheiten Insulin intravenös injiziert worden waren, ergab eine erneute Untersuchung, 60 Min. darauf, bei jetzt deutlich gebessertem Allgemeinbefinden keine Abweichung von den zuerst ermittelten Zahlen. Auch nach acht Tagen, als bei herabgesetztem Blutzucker und mäßiger Ketonurie schon längst die klinischen Zeichen eines überstandenen Koma nicht mehr nachweisbar waren, ergaben die Blutammoniakwerte denselben konstanten Befund wie bei der ersten Untersuchung im tiefen Koma.

Es fällt bei Betrachtung des Falles schwer, eine Bedeutung des Blut- NH_3 für die Neutralisierung der im Blut circulierenden Säuren anzunehmen. Die Hypothese einer direkten Beziehung des Blut- zum Harn NH_3 würde bei Betrachtung dieses Falles insofern auf eine weitere Schwierigkeit stoßen, als bei Berechnung des Blutwertes aus dem Urin- NH_3 Wert — dieselben Ausscheidungsbedingungen wie für den Harnstoff vorausgesetzt —, im normalen Blute 40% der letalen Dosis an NH_3 nach Ambard und Schmid erreicht sind, bei dem oben geschilderten Diabetes mit einer Steigerung der Urin-Ammoniakkonzentration auf das 3—5 fache wäre somit die letale Dosis weit überschritten. Die extreme Ammoniakproduktion muß demnach in diesen Fällen tatsächlich als eine spezifische Leistung der Niere angesehen werden, trotzdem das Nähere dieses Vorganges noch ungeklärt erscheint. Die große Stabilität des Harnstoffs spricht, nach Parnas, gegen die Annahme einer Abspaltung von NH_3 aus diesem Körper. Ebenso wenig vermag die von Ambard und Schmid vertretene Anschauung der hydrolytischen Spaltung des Harnstoffs durch intermediär entstehende freie H_2O zu überzeugen. Bemerkenswert sind

dagegen die jüngst publizierten Befunde von Ellinger und Hirt, die einen Einfluß der Nervenregung auf die NH_3 Bildung der Niere beobachteten; sie fanden bei Reizung des Splanchnikus major eine Förderung, dagegen bei Reizung der unteren Grenzstrangfasern eine deutliche Hemmung der NH_3 Bildung der Niere. Diese Befunde komplizieren insofern das Problem des Ammoniakstoffwechsels immermehr, als sie wahrscheinlich machen, daß die Entstehung der Base nicht an die isolierte Funktion eines Organes gebunden ist, sondern nur in Wechselwirkung mit der Stoffwechseltätigkeit des gesamten Organismus gedacht werden kann.

Blut- NH_3 und Carcinom.

Zur Untersuchung kamen 5 Fälle, deren Werte zunächst mitgeteilt werden sollen:

	Akt. NH_3	Präf. NH_3
1. Ca. Oesophag.	0,075	1,26
2. Ca. bronch.	0,064	1,47
3. Ca. bronch.	0,086	1,32
4. Ca. Pancr.	0,064	1,05
5. Ca. ventr.	0,035	1,89
(6. Lymphosarcom	0,034	1,89)
(7. " "	0,028	1,97)

Davon ergaben die ersten 4 Fälle in Übereinstimmung mit Adlersberg und Taubenhaus eine starke Erniedrigung des präf. NH_3 , die entsprechenden Werte für das akt. NH_3 sind sämtlich um das 2—4 fache erhöht. Nur der letzte Fall von autoptisch bestätigtem Ca ventriculi mit ausgesprochener Kachexie und hypochromer Anämie bot überraschender Weise bei wiederholter Untersuchung normale Werte, ebenso 2 Fälle von allgemeiner Lymphosarkomatosis.

Das Problem des Ammoniakstoffwechsels erhält seine besondere Bedeutung durch die Untersuchungen, die von Warburg und Mitarbeitern über den Stoffwechsel der Carcinomzelle veröffentlicht wurden.

Bringt man Schnitte von Flexnerschen Rattencarcinomen in körperwarmer, zuckerfreie Ringorlösung, so setzt, unter aeroben Bedingungen stärker, als unter anaeroben, sogleich eine beträchtliche NH_3 Abspaltung ein. Dieser Befund konnte von Meyerhof auch für das normale Gewebe, in diesem Fall für das in reiner Ringer-Phosphatlösung suspendierte, atmende Zwerchfell bestätigt werden. Die NH_3 Abspaltung

wurde jedoch in beiden Fällen auf ein Minimum herabgedrückt, wenn der Lösung 0,2% Traubenzucker hinzugefügt wurden. Ebenso wie Dextrose wirkten Milchsäure und Brenztraubensäure, in deren Gegenwart die Zellatmung für viele Stunden konstant und gegenüber der Norm gesteigert waren (Meyerhof). Ohne Einfluß auf die NH_3 Abspaltung zeigten sich Alanin, Asparagin und Glycerinsäure, was insofern bemerkenswert ist, als eine Desaminierung dieser Aminosäuren in der Leber eine starke NH_3 Bildung hervorruft. Die Untersuchung über die gleiche Eigenschaft des Histidins von Edelbacher sind schon mitgeteilt. Warburg und Mitarbeiter fanden also, daß an sich atmungsunwirksame Substanzen nach erfolgter Desaminierung atmungssteigernd und vermehrt NH_3 abspaltend wirken können. Stark glycolysierende Gewebe (Carcinom und Retina) bewirkten eine starke, schwach glycolytisch wirkende, eine geringere NH_3 Abspaltung. Es besteht nach Warburg eine direkte Beziehung der NH_3 Abspaltung zur Größe der Glykolyse. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch Popovitch bei Versuchen, die autolytische NH_3 Bildung in den Geweben zu beeinflussen. Er fand zunächst eine deutliche Steigerung der NH_3 Abspaltung nach Zusatz von sauren Phosphaten, dagegen eine deutliche Verringerung der NH_3 Bildung, wenn dem sauren Phosphatpuffer Dextrose und Milchsäure zugesetzt wurden. Da Warburg unter aeroben Bedingungen des Falles eine Steigerung der Zellatmung und vermehrte NH_3 Bildung nachwies, wird auch die Wirkung der Phosphate von Györgi als eine oxydationsfördernde angenommen; die von ihm ebenfalls studierte Einwirkung der Elektrolyte Ca, K und Na auf die Entstehung des NH_3 soll als eine indirekte, bedingt durch Verhinderung oder Förderung der Phosphatbildung, aufgefaßt werden.

Auf Grund der soeben geschilderten, ausserordentlich wesentlichen Befunde von Warburg, Meyerhof und Györgi entsteht im Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit die Frage, inwieweit es möglich ist, den differenten NH_3 Stoffwechsel der Carcinomzelle an Alterationen des NH_3 Spiegels im Blute zu erfassen. Hierzu sind neue, eingehende Untersuchungen nötig. Aus all diesen Versuchen geht jedoch eindeutig hervor, dass der Ammoniakstoffwechsel nicht, wie noch vor kurzem angenommen wurde, an die Tätigkeit eines einzelnen Organes gebunden ist, sondern

dass ihm, omnizellulär, im Stoffwechsel des gesamten Organismus eine, wenn auch noch ungeklärte Bedeutung zufallen muß.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Straßburger für die Überlassung des Themas, Herrn Oberarzt Dr. Adler für die erwiesene Hilfe bestens danken.

Zusammenfassung.

Nach Besprechung der Möglichkeiten der Harnstoffsynthese und der Rolle des Ammoniaks bei derselben, wird die Physiologie und Pathologie der NH_3 Ausscheidung geschildert. Es werden sodann, nach Erwähnung früherer Methoden, eine nach Pincussen modifizierte titrimetrische Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Blute angegeben und in prinzipieller Übereinstimmung mit den Resultaten kolorimetrischer Methoden die Werte des aktuellen und präformierten Ammoniak am gesunden Menschen ermittelt. Mit ganz geringen Schwankungen wird für das aktuelle Ammoniak ein konstanter Wert von 0,02 mgr % pro hundert cem Blut, für das präformierte Ammoniak 2,0 mgr % gefunden.

Muskelarbeit hat keinen, Entnahme aus gestauten Venen einen Einfluß im Sinne einer beschleunigten Abspaltung des NH_3 , die ursächlich auf die Anoxämie des betreffenden Blutes bezogen wird. Ebenso fanden sich bei Patienten mit starker circulatorischer Cyanose und Moribunden hohe NH_3 Werte. Bei leichteren Erkrankungen (z. B. Lumbago, Bronchitis etc.) wurden stets normale Zahlen gefunden.

Es wurde weiterhin der Verlauf der NH_3 Abspaltung unter verschiedenen Bedingungen (Temperatur, Fällung der Proteine) sowie die Unabhängigkeit von den Schwankungen der Ammoniakausscheidung im Urin sowohl in der Tageskurve als auch bei exogen bedingter Acidose untersucht.

Der Hauptanteil des Blutammoniaks ist in den roten Blutkörperchen lokalisiert, bei perniziöser Anämie kommt es auch in Stadien vollkommenen Fehlens jeder Hämolyse zu einer durch Diffusion bedingten starken Plasma NH_3 Anreicherung, dagegen nicht bei sekundären hypochromen Anämien.

Bei Diabetikern werden trotz stark erhöhter kompensatorischer Urin- NH_3 Ausscheidung normale Blutwerte, auch im Koma diabeticum, gefunden, wonach wahrscheinlich gemacht wird, daß dem Blutammoniak keine Bedeutung für die Neutralisation der im Blut circulierenden Säuren zukommt, und die vermehrte NH_3 Bildung als eine Funktion der Niere aufgefaßt werden muß.

Bei fünf Carcinomfällen wurden mit Ausnahme eines Falles erhöhte aktuelle und erniedrigte präformierte Blutammoniakwerte gefunden, ohne daß sich daraus eine sichere Gesetzmäßigkeit ableiten ließ. Im Anschluß daran werden die Untersuchungen Warburgs, Meyerhofs und Györgis über die NH_3 Abspaltung der normalen Gewebe und des Carcinoms, sowie im Zusammenhang damit die Möglichkeiten der Beziehung des Gewebs- zum Blutammoniak besprochen.

Literatur.

- Abderhalden, Lehrbuch d. physiol. Chemie 1923.
Adlersberg, Biochem. Zeitschr. 132, 2, 1922.
Ambard u. Schmidt, C. soc. de Biolog. 86, 604, 1922.
86, 864, 1922.
Adlersberg u. Taubenhaus, Arch. f. exp. P. u. Ph. 113, 1, 1926.
Wien. Arch. f. klin. Med. XIII, 89,
1926.
Auerbach, Virchow Arch. 98, 51, 1884.
Bang, Biochem. Zeitschr. 72, 117, 1916.
Barnett, Journ. of Biol. chem. 29, 459, 1917.
Biedl u. Winterberg, Arch. f. d. ges. Physiologie 88,
140, 1901.
Bliss, Journ. of Biol. u. Chem. 67, 109,
1926.
Coranda, Arch. f. exp. P. u. Ph. 76, 1880.
Drexel, Chem. Berichte 1890. Dubois Arch.
248, 1891.
Elias u. Sammartino, Biochem. Zeitschr. 117, 1921.
Ellinger u. Hirt, Arch. f. exp. P. u. Ph. 106, 135, 1925.
Falta u. Kahn, Zeitschr. f. klin. Med. 74, 168, 1912.
Feigl, Biochem. Z. 77, 189. 81, 380. 85, 465.
Folin, Phys. Rev. 2, 467, 1922.
Folin u. Denis, Journ. of Biol. u. Chem. 11, 161,
1912.
Fonté u. Yovannovitsch, Bull. de la soc. de Chim. biol. 7,
1044, 1925.
Frey, Zeitschr. f. klin. med. 72, 383, 1911.
Gäthgens, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 36,
1880.
Gigon, Schweiz. med. Wochenschr. 626,
1926.
Grafe, D. Med. Wochenschr. 640, 1925.
Gunlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, 1893.
Györgi u. Röthler, Biochem. Zeitschr. 173, 334, 1926.
Hahn u. Nencki, Arch. f. exper. P. u. Ph. 32, 192, 1893.
Hasselbach, Biochem. Zeitschr. 74, 18, 1916.

- Henriques u. Christiansen Biochem. Zeitschr. 78, 165, 1916.
80, 103, 1916.
Zeitschr. f. physiol. Chem. 138, 254,
1924.
- Hofmeister,
Knierim, Arch. f. exp. P. u. Ph. 33, 198, 1899.
Zeitschr. f. Biol. 10, 1874.
- Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 321,
1904. 42, 181, 1904.
- Landergreen,
Lang, Skand. Arch. f. Physiol. 114, 1903.
Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 321,
1901.
- Lieblein, Arch. f. exp. P. u. Ph. 33, 318, 1894.
- Lëb, Atschley u. Benedikt, Journ. of Biol. chem. 60, 491, 1924.
- Löffler, Biochem. Zeitschr. 76, 55, 1916. 85,
230, 1918. 112, 164, 1920.
- Magnus-Levy, Arch. f. exp. P. u. Ph. 45, 389, 1901.
- Masing, Arch. f. exp. P. u. Ph. 69, 431, 1912.
- Medwedew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 410,
1911.
- Meyerhof, Biochem. Zeitschr. 157, 459, 1925.
Klin. Wo. 341, 1926.
- Minkowski, Arch. f. exp. P. u. Ph. 21, 41, 1886.
- Münzer, Kongr. f. inn. Med. 19, 338, 1901.
- Nash u. Benedikt Journ. of Biol. Chem. 48, 463, 1921.
51, 183, 1922. Zeitschr. f. physiol.
Chem. 136, 130, 1924.
- Nencki, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 5, 890,
1872.
- Nencki u. Pawlow, Arch. f. exp. P. u. Ph. 37, 38, 1897.
- Nencki u. Zaleski, Arch. f. exp. P. u. Ph. 36, 1895.
37, 1896.
- Neubauer, In Huppert Analyse d. Harns 10.
Aufl. S. 42.
- v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels,
Bd. 1, 1906.
- v. Noorden u. Friedrichsen, Ebenda S. 772.
- Parnas, Heller, Taubenhaus Biochem. Z. 151, 1, 1924. 155, 247,
1925. 159, 298, 1925. 169, 255,
1926. 172, 442, 1926.
- u. Klisiecki,
- Pincussen, Mikromethodik, 3. Aufl. 1925.

- Rhoda, D. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 25, 148.
- Rhode, Journ. of Biol. Chem. 21, 325, 1915.
- Rose u. Cox, Journ. of Biol. Chem. 61, 747, 1925.
cit. nach Györgi.
- Russel, Biochem. Journ. 17, 72, 1923.
- Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 1898.
- Salaskin n. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.
- Salkowski, Virchows Arch. 71, 1877.
- Salomon, Virchows Arch. 97, 1884.
- Schmidt, Zentralbl. f. inn. Med. 1898. 113.
- Schmiedeberg, Arch. f. exp. P. u. Ph. 8, 1, 1879.
- v. Schröder, Arch. f. exp. P. u. Ph. 15, 364, 1882.
19, 393, 1885.
- Scholin, D. Arch. f. inn. Med. 1905. Bd. 84.
- Stadelmann und Münzer, Kongr. f. inn. Med. 1892.
- Walther, Arch. f. exp. u. Pharm. 7, 148, 1877.
- Warburg, Biochem. Zeitschr. 152, 309, 1924.
- Zadek, M. m. W. 42, 1346, 1921, Klin. Wo. 41, 1921, D. med. Wo. 1148 1924.
-

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Georg Schwerin am 18. Dezember 1901 in Berlin geboren, absolvierte ich in den Jahren 1907—1919 das Askanische Gymnasium zu Berlin, bestand das Abiturientenexamen 1919 und studierte teils in Freiburg, teils in Berlin Medizin; bestand Sommer 1922 die ärztliche Vorprüfung in Berlin, Sommer 1925 das ärztliche Staatsexamen ebendort. Die ersten sieben Monate meines praktischen Jahres war ich an der zweiten inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Berlin-Neuköln tätig, die übrigen Monate absolvierte ich an der Medicinischen Universitätspoliklinik in Frankfurt a. M. Meine Approbation erhielt ich nach Beendigung des praktischen Jahres im Oktober 1926.
